FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1931 N° 16

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

BAUER René, Auguste, Eugène

né le 21 Janvier 1904 à Gentilly (Seine)

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Recherches expérimentales sur les mucocèles vésiculaires

Président : M. LERICHE, Professeur

Strasbourg
Librairie Universitaire d'Alsace
1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1931 N° 16

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

BAUER René, Auguste, Eugène

né le 21 Janvier 1904 à Gentilly (Seine)

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Recherches expérimentales sur les mucocèles vésiculaires

Président: M. LERICHE, Professeur

Strasbourg
Librairie Universitaire d'Alsace
1931

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	MERKLEN ✲ ⸸ I.
Assesseur		NICLOUX ✲ ⸸ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✲ ⸸ I.
Anatomie		FORSTER ✲ ⸸ I.
Histologie		BOUIN O. ✲ ⸸ I.
Physiologie		SCHAEFFER ⸸ I.
Physique biologique		VLES ✲ ⸸ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✲ ⸸ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✲ ⸸ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		N.....
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✲ ⸸ A.
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✲ ⸸ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✲ ⸸ I. AMBARD ✲ ⸸ I.
Clinique chirurgicale		LERICHE O. ✲ ⸸ I. STOLZ ✲ ⸸ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ⸸ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✲ ⸸ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✲ ⸸ I.
Clinique neurologique		BARRE ✲ ⸸ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ⸸ I.
Clinique infantile		ROHMER ✲ ⸸ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ⸸ A.

Professeurs sans chaire:

MM. ARON Max ⸸ I.
BELLOCQ ⸸ I.
FONTES ⸸ A.
GERY ⸸ A.
SCHWARTZ ⸸ I.

Chargés de cours et Agrégés:

MM. BENOIT
BLUM (Paul) O. ✲ ⸸ I.
GELMA ⸸ A.
GUNSETT ✲ ⸸ A.
HANNS ✲ ⸸ A.
HUMBERT ✲ ⸸A.
KAYSER
KELLER ⸸ A.
KREISS
LARROUSSE ⸸ A.
REISS
SIMON ✲ ⸸ A.
SIMONIN ✲.
VAUCHER ⸸ A.
WEISS A.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Chargés d'un cours complémentaire:

MM. A. BOECKEL ✲, MEYER M., ROEDERER

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

A MES PARENTS

En témoignage de ma vive reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LERICHE

à qui nous devons toute notre éducation chirurgicale.

Pendant les années d'Internat que nous avons passées dans son Service, il n'a cessé de nous témoigner la plus grande bienveillance.

Il nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a toujours soutenu par ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEON BLUM
Internat 1927

Nous conservons de l'accueil qu'il nous fit dans son Service un souvenir ému et reconnaissant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MERKLEN
Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Externat 1926

dont la grande bienveillance nous a été très précieuse pendant toutes nos études médicales.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BELLOCQ

en témoignage de notre profonde gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ARON

qui a bien voulu s'intéresser à ce travail et nous prodiguer ses conseils.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TERROINE

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE.

Que Monsieur le Professeur Agrégé Simon, Messieurs les Docteurs Boeckel, Bilger, Fontaine, Stricker et Stulz trouvent ici l'expression de notre bien vive reconnaissance pour la bienveillante sympathie qu'ils nous ont toujours témoignée.

Nous tenons à adresser nos bien sincères remerciements au Docteur Chinassi Hakki dont le concours nous a été très précieux pour la réalisation de nos expériences.

DU MEME AUTEUR:

Les ostéïtes diaphysaires corticales subaiguës à staphylocoques de l'adulte. (Avec Monsieur le Prof. Leriche).

Revue d'Orthopédie. — T. XVI. 1929, p. 385.

Sarcome du cœur opéré avec le diagnostic de kyste dermoïde du médiastin antérieur. (Avec Monsieur le Prof. Leriche).

Bull. et Mém. de la Soc. Nat. de Chir. 1930, p. 325.

Tumeurs primitives du cœur. (Avec Monsieur le Prof. Leriche).

Archives des Maladies du cœur. Octobre 1930.

Sarcome de Ewing de la colonne vertébrale. (Avec Monsieur le Prof. Géry).

Soc. de Méd. du Bas-Rhin. — Séance du 22 février 1930.

Hépatico-duodénostomie pour sténose cicatricielle du cholédoque. (Avec Monsieur le Prof. Leriche).

Soc. de Méd. du Bas-Rhin. — Séance du 22 février 1930.

Strasbourg-Médical, XC^{e} année, n° 11, 15 avril 1930.

Goître suffocant et grossesse à terme. Thyroïdectomie partielle d'urgence. Guérison. (Avec Fontaine).

Bull. et Mém. Soc. Nat. de Chir. 1931, p. 20.

Examen lipiodolé post-opératoire des voies biliaires. (Avec Monsieur le Prof. Leriche).

Soc. de Méd. du Bas-Rhin. — Séance du 28 février 1931.

Ulcères multiples de l'estomac. (Avec Monsieur le Prof. Leriche).

Soc. de Méd. du Bas-Rhin. — Séance du 28 février 1931.

Modifications de la répartition du chlore dans l'organisme au cours de l'acidose expérimentale. (Avec Van Caulaert et Pétrequin).

Société de Biologie de Strasbourg. — Séance du 13 mars 1931.

Trente-neuf cas de cholécystectomie à chaud pour cholécystites aiguës lithiasiques. (Avec Chinassi Hakki).

Revue de Chirurgie, 1931, p. 119.

INTRODUCTION.

Nous nous sommes proposé d'étudier expérimentalement l'origine et le mode de production de ce liquide incolore, et habituellement riche en mucine, que l'on rencontre dans les vésicules biliaires dont le cystique est oblitéré.

Nous préférons la dénomination de *mucocèle vésiculaire* à celle, couramment employée, d'*hydropisie vésiculaire*. Nous considérons en effet que cette affection n'est pas particulière à la vésicule et que ces collections de liquide muqueux ne diffèrent guère de celles observées parfois au niveau d'autres organes, l'appendice en particulier.

Nous n'envisagerons d'ailleurs que les mucocèles limitées à la vésicule et consécutives à une occlusion du cystique. Dans certains cas d'oblitération du cholédoque, on peut en effet trouver un liquide muqueux dans l'ensemble des voies biliaires. Il semble s'agir alors d'un trouble profond de la sécrétion hépatique.

Nous avons recherché essentiellement quels étaient les troubles apportés dans la sécrétion du mucus vésiculaire:

1° par la simple occlusion du cystique;

2° par la ligature du cystique associée à l'introduction d'un corps étranger aseptique dans la vésicule;

3° par la ligature du cystique associée à l'introduction de germes microbiens à virulence très atténuée.

HISTORIQUE.

On sait depuis longtemps qu'il n'est pas exceptionnel de rencontrer dans une vésicule biliaire dont le canal cystique est oblitéré, soit par un calcul, soit plus rarement par un néoplasme, un liquide incolore, muqueux, ne renfermant plus aucun des éléments caractéristiques de la bile.

Dans ces conditions, la vésicule se distend habituellement et peut acquérir des dimensions considérables, comme dans les observations de Kehr (1 litre et demi), de Neudorfer-Hoheneuss (5 litres) et Collinson (12 litres). On donne généralement à cette affection l'appellation d'*hydropisie vésiculaire* ou de *cholécystite hydropique;* il est classique de désigner le liquide renfermé dans la vésicule par le terme, fort impropre d'ailleurs, de *bile blanche.*

Si l'on examine ce liquide, on constate qu'il renferme des quantités plus ou moins importantes de mucus, mais on n'y trouve habituellement ni pigments biliaires, ni sels biliaires, ni cholestérine. Il s'agit en réalité d'un produit formé au niveau même de la vésicule biliaire et qui ne présente aucun rapport chimique avec la bile. Les dénominations de *vésicule à contenu muqueux* ou de *mucocèle vésiculaire* nous semblent donc beaucoup plus rationnelles.

La pathogénie de cette affection est encore très discutée à l'heure actuelle.

Gosset,Loewy et Mestrezat ont étudié la composition chimique du liquide et l'aspect histologique de la muqueuse vésiculaire. Ils sont arrivés à la conclusion que ce liquide est un véritable dérivé du plasma sanguin, dyalisé à travers la paroi vésiculaire. Dans les deux analyses qu'ils ont pratiquées, le liquide ne contenait en effet que très peu d'albumines et de mucine, mais il renfermait par contre un taux de chlorures sensiblement égal à celui du plasma sanguin. Ces caractères, joints à la présence de petites quantités de glucose et d'urée, suffiraient à prouver l'origine transudative du liquide vésiculaire. Mais cette dialyse ne serait possible qu'à la faveur d'une destruction plus ou moins complète de l'épitélium vésiculaire, accompagnée d'une transformation fibreuse de la paroi. La vésicule biliaire serait ainsi réduite à l'état d'une simple membrane, en tous points comparable à celle d'un dialyseur.

Ces lésions existaient dans les deux cas que Gosset, Loewy et Mestrezat ont examinés.

Par contre, Daniel et Babès, Pétrescu ont fait des constatations totalement différentes dans les cas qu'ils ont eu l'occasion d'observer. Ils ont rencontré au niveau de la muqueuse vésiculaire des lésions catarrhales typiques. Quant au liquide, il présentait une forte teneur en albumine et en mucine et devait être considéré comme un produit d'exsudation et de sécrétion de la muqueuse vésiculaire.

Pétrescu conclut à l'existence de deux types de cholécystite hydropique:

1°) une *forme exsudative* ou forme de *début,* nettement inflammatoire, caractérisée par des lésions catarrhales de la muqueuse et par une forte teneur en albumine et en mucine du liquide vésiculaire;

2°) une *forme transudative* ou forme *terminale,* caractérisée par une dégénérescence fibreuse de la paroi et par les caractères de dialysat du liquide vésiculaire (richesse en substances minérales; faible teneur en albumine et en mucine).

Personnellement, nous avons observé depuis le premier janvier 1931 quatre cas de *mucocèles vésiculaires* à la Clinique chirurgicale A. Trois étaient déterminés par l'enclavement d'un calcul dans le cystique, et le quatrième par un néoplasme du collet de la vésicule.

Les examens histologiques nous ont montré dans tous les cas une transformation mucoïde intense de l'épithélium vésiculaire. Les préparations histologiques colorées par le muci-carmin montrent en effet que presque toutes les cellules épithéliales sont bourrées de grains de *mucine.*

Quant au liquide vésiculaire, il renfermait, comme dans les observations de Daniel, Babès et Pétrescu, des quantités importantes d'albumines et de mucine.

De nombreuses recherches expérimentales ont été entreprises pour essayer de déterminer chez l'animal des mucocèles vésiculaires.

Aschoff, Mocquot ont montré que la ligature aseptique du canal cystique produit une distension temporaire de la vésicule, bientôt suivie d'une atrophie définitive.

Pétrescu a tenté la même expérience et, trois semaines après la ligature du cystique chez le chien, a observé une «concentration importante du contenu vésiculaire et le plissement de la paroi de l'organe».

Les recherches les plus précises ont été entreprises en 1920 par Toïda. Comme Aschoff Mocquot et Pétrescu, il note que l'oblitération aseptique du canal cystique, avec ou sans ligature de l'artère, aboutit à une atrophie de la vésicule et à un épaississement de la bile.

En introduisant des germes à virulence atténuée dans une vésicule dont le canal cystique est lié, il obtient une réaction catarrhale de la vésicule avec hydropisie.

Lorsqu'on réalise ainsi une hydropisie vésiculaire, les germes infectieux meurent très rapidement; mais il est indispensable, dit Toïda, de ménager les vaisseaux vésiculaires. Dans le cas contraire, la vésicule s'atrophie et se nécrose.

HISTOPHYSIOLOGIE DE LA MUQUEUSE VESICULAIRE.

L'histophysiologie de la vésicule biliaire a fait l'objet de nombreux travaux; les plus importants sont ceux de Ranvier, d'Aschoff, de Policard, de Shikinami.

La plupart des recherches histologiques ont été faites chez l'animal. car il est très difficile de se procurer des vésicules humaines normales. Elles s'altèrent d'ailleurs assez vite pour que les pièces d'autopsie soient pratiquement inutilisables.

L'*épithélium vésiculaire* présente chez tous les mammifères la structure de l'épithélium intestinal (Policard).

Les cellules y revêtent deux types. On y trouve en effet des cellules épithéliales proprement dites, de beaucoup les plus nombreuses, et quelques rares cellules caliciformes à mucus.

Les *cellules épithéliales* tapissent la presque totalité de la muqueuse vésiculaire et des diverticules glandulaires. Ce sont de hautes cellules cylindriques munies d'un fin plateau strié.

Lorsqu'on examine une préparation colorée par le muci-carmin, on constate que quelques-unes de ces cellules renferment, vers leur pôle apical, de petits grains de sécrétion colorés en rouge

plus ou moins vif. Il s'agit, nous le verrons plus loin, d'une mucine vraie et, chez quelques espèces animales, d'une pseudo-mucine.

En réalité, on doit considérer ces deux types de cellules comme deux aspects différents d'une même espèce cellulaire. Il n'est pas exceptionnel de rencontrer, dans certaines vésicules pathologiques, une transformation mucoïde de presque toutes les cellules épithéliales. Nous avons d'ailleurs pu reproduire expérimentalement cette transformation mucoïde massive de l'épithélium vésiculaire.

Pour Prenant, il s'agit là d'une évolution normale de la cellule à plateau strié. Toutes les cellules cylindriques, intestinales ou vésiculaires, prendraient, à un moment donné de leur évolution les caractères de cellules à mucus.

Quant aux *cellules caliciformes à mucus,* elles sont extrêmement rares dans les vésicules normales et ne se rencontrent guère qu'au niveau du col de la vésicule.

La muqueuse vésiculaire renferme en outre des *glandes* qui doivent être considérées comme de simples cryptes ou invaginations de l'épithélium sans aucune différenciation glandulaire. Elles sont constituées, elles aussi, par des cellules cylindriques à plateau strié et par quelques rares cellules à mucus. Comme l'épithélium, elles peuvent devenir le siège d'une intense production de mucus.

Elles semblent avoir pour fonction de régénérer les cellules épithéliales qui disparaissent par desquamation. Cette desquamation est d'ailleurs toujours très prononcée, même dans les vésicules parfaitement normales.

Ces glandes ne dépassent pas habituellement le chorion. Chez l'homme cependant, il existe, dans la région du col de la vésicule, des éléments glandulaires qui traversent le chorion et viennent s'épanouir dans la musculeuse. Cette disposition n'existe pas chez le chien.

Nous n'insisterons pas sur les canaux de Luschka qui ne sont que des sillons de l'épithélium pouvant pénétrer jusque dans la musculeuse et même jusqu'à la tunique fibreuse. Ce sont des formations pathologiques.

Le mucus vésiculaire.

La muqueuse vésiculaire sécrète chez l'homme et chez la plupart des mammifères une *mucine vraie*. Chez le bœuf, par contre, il s'agit d'une *pseudo-mucine*.

La *mucine vraie* est un glyco-protéïde, c'est-à-dire une matière protéïque unie à un groupement prosthétique contenant un noyau hydrocarboné.

Elle présente des caractères chimiques précis. Elle précipite par l'acide acétique à froid et ne se redissout pas dans un excès de réactif. Traitée par

un acide fort à l'ébullition, elle donne un corps réducteur: la glycosamine.

Quant aux *pseudo-mucines*, elles précipitent mal par l'acide acétique à froid et se redissolvent dans un excès de réactif. Elles ne donnent pas de glycosamine. Il s'agit en réalité de nucléo-albumines.

Certains auteurs (Wahlgreen, Chiray et Pavel) veulent opposer la sécrétion muqueuse des cellules caliciformes à celle des cellules cylindriques. Les premières sécréteraient une mucine vraie et les secondes une pseudo-mucine. Ils s'appuient en particulier sur la différence de coloration du produit de sécrétion par le muci-carmin. Dans les cellules épithéliales, les grains de sécrétion prennent une coloration rougeâtre, alors que les cellules caliciformes se colorent en rouge vif.

Nous ne croyons pas que cette distinction puisse être établie sans réserves. Le mucus contenu dans la bile de l'homme et dans celle de la plupart des mammifères, le chien en particulier, présente les caractères chimiques des *mucines vraies*.

Dans tous les cas de transformation mucoïde de l'épithélium vésiculaire que nous avons réalisés chez le chien, la vésicule renfermait une grande quantité de mucine vraie et toutes les cellules épithéliales étaient bourrées d'un produit de sécrétion se colorant en rouge-vif par le muci-carmin. Il est difficile d'admettre que la nature de

la sécrétion soit complètement changée par une simple ligature du canal cystique.

La cholestérine.

On sait depuis longtemps que la bile vésiculaire est beaucoup plus riche en cholestérine que la bile hépatique. La proportion est de 0,19 à 0,39 dans la bile hépatique recueillie chez le chien au moyen d'une fistule; dans la vésicule biliaire, elle s'élève à 1,1 et 1,3 (Doyon et Dufourt).

Comment expliquer cette augmentation de la teneur en cholestérine de la bile après son séjour dans la vésicule?

Deux explications sont possibles: ou bien il existe une sécrétion de cholestérine par l'épithélium, ou bien cette augmentation n'est que la traduction de la concentration que subit la bile dans la vésicule.

L'hypothèse sécrétoire a été formulée par Naunyn. Pour cet auteur, la cholestérine serait sécrétée par la vésicule biliaire et non par le foie.

La théorie de Naunyn, sous sa forme absolue du moins, n'est plus guère admise aujourd'hui.

Aschoff et Policard ont pu montrer que l'épithélium vésiculaire absorbait la cholestérine au même titre que les matières grasses et que l'on rencontrait, dans les cellules cylindriques, des particules biréfringentes d'éthers de la cholestérine à côté des gouttelettes de graisses neutres.

Pour Policard, la cellule vésiculaire absorbe la cholestérine contenue dans la bile qui arrive du foie et la restitue ensuite grâce à la desquamation cellulaire. Il ne s'agit donc pas d'une sécrétion vraie.

«La cholestérine ne décrit qu'un cycle très localisé. C'est un phénomène régional. Prise par la cellule vésiculaire à la bile, la cholestérine lui est restituée avec son cadavre.» (Policard).

Pouvoir de résorption vésiculaire.

Depuis fort longtemps déjà on avait remarqué que la bile vésiculaire était plus concentrée que la bile hépatique. La vésicule devait donc résorber une certaine quantité d'eau; mais l'importance de cette concentration de la bile est restée assez imprécise pendant fort longtemps.

Rous et MacMaster ont montré qu'une vésicule normale de chien était capable, en vingt-quatre heures, de réduire à 1/10e le volume de bile qu'elle reçoit du foie. Dans une de leurs expériences, 49,8 cc. de bile ont été ramenés à 4,6 cc. en 22 heures 1/2.

Cette concentration doit s'effectuer très rapidement. Ces auteurs ont introduit une canule au niveau du fond de la vésicule de façon que la bile s'écoule à l'extérieur après avoir traversé la vésicule. Dans ces conditions, en comparant la teneur en eau de la bile avant et après son passage dans

la vésicule, ils ont vu que la bile était devenue 2 à 4 fois plus concentrée.

Outre l'eau, la vésicule biliaire est-elle capable de résorber certains éléments constitutifs de la bile?

Les pigments biliaires.

Aschoff avait admis la possibilité d'une résorption physiologique d'une certaine quantité de pigments biliaires.

Pour Policard, il s'agirait d'erreurs d'interprétation dûes à l'examen de pièces d'autopsie présentant de l'imprégnation cadavérique. A l'état physiologique, on n'observe aucune image de résorption pigmentaire. Cette résorption de pigments existe cependant dans les cas pathologiques, puisque dans les oblitérations du cystique on n'observe plus, après quelque temps, qu'un liquide muqueux clair dans la vésicule; mais il semble qu'elle ne se produit qu'à la suite d'une altération de l'épithélium.

Les matières grasses.

Le pouvoir d'absorption de l'épithélium vésiculaire vis-à-vis des matières grasses est indiscutable.

On constate en effet, au niveau des cellules épithéliales, les figures, classiques depuis Virchow,

Flemming et Ranvier, de la résorption des graisses: fines gouttelettes de graisses sous le plateau strié, grosses gouttelettes au centre de la cellule, gouttelettes de graisse dans les espaces intercellulaires, entre les extrémités basales des cellules (Policard).

On a pu le mettre en évidence expérimentalement en introduisant des matières grasses dans la vésicule biliaire, lait ou huile de foie de morue (Aschoff, Policard). On constate, peu de temps après, que les cellules épithéliales sont remplies de gouttelettes graisseuses.

Nous avons vu plus haut que le pouvoir absorbant de l'épithélium vésiculaire, semble s'exercer également vis-à-vis de la cholestérine.

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Toutes nos expériences ont été faites chez le chien anesthésié par l'association morphine-somnifène (0,3 cg. de Morphine par kilogramme en injection sous-cutanée + 0,3 cc. de Somnifène B. par kilogramme en injection intraveineuse).

Au début de nos recherches, nous nous sommes proposé de sectionner le canal cystique entre deux ligatures en respectant l'intégrité de l'artère cystique.

Cette opération est possible dans un certain nombre de cas et nous avons pu la réaliser plusieurs fois sans grandes difficultés. Bien souvent cependant, la disposition anatomique ne permet pas d'isoler l'artère du canal cystique.

Ce dernier, dont la longueur, variable selon les animaux, ne dépasse guère un centimètre, adhère intimement au péritoine qui le recouvre et toute tentative de décollement aboutit presque fatalement à une perforation (Wolfer). Mais, contrairement à la vésicule qui est directement plaquée contre le foie par la séreuse péritonéale, le canal cystique est en général relié à la face inférieure de cet organe par un petit méso plus ou moins développé. Cette disposition permet habituellement de placer sans grandes difficultés deux

ligatures suffisamment éloignées pour sectionner, entre elles, le cystique.

Quant à l'artère, elle n'occupe pas une position fixe par rapport au cystique.

Le plus souvent, elle chemine directement le long de la face inférieure de clui-ci et il est pratiquement impossible de l'en séparer sans ouvrir les voies biliaires. Parfois, cependant, elle longe l'un des bords du cystique, et l'on peut l'en isoler sur une étendue suffisante et sectionner le canal entre deux ligatures sans la léser.

Nous avons rencontré dans un cas une disposition extrêmement favorable. L'artère abordait le canal cystique au niveau de son bord droit, puis s'en écartait immédiatement pour former une anse vers la droite et venir plus haut rejoindre le col de la vésicule. On pouvait ainsi lier le canal cystique sans se préoccuper de l'artère.

D'ailleurs, nous n'avons jamais observé d'altération de la vésicule lorsque nous avons lié l'artère cystique. Il faut seulement prendre soin de ne pas décoller la vésicule de son lit hépatique pour ménager les anastomoses vasculaires.

I. LIGATURE DU CYSTIQUE ET EVACUATION DE LA BILE VESICULAIRE.

Dans cette série d'expériences, nous avons sectionné le canal cystique entre deux ligatures, soit en respectant l'artère cystique, soit en la liant selon la disposition anatomique rencontrée. Nous avons en outre évacué par ponction la bile renfermée dans la vésicule et lavé celle-ci au sérum physiologique. Nous avons pu étudier ainsi le produit de la sécrétion vésiculaire sans qu'il soit mélangé à de la bile.

Expérience I.

Ligature du canal et de l'artère cystiques. Évacuation du contenu vésiculaire. Examen de la vésicule 4 jours après l'intervention.

Chien de 23 kilogrammes.

Intervention le 23 février 1931.

L'artère cystique est directement plaquée contre le canal cystique dont il est impossible de la libérer.

Section du canal et de l'artère cystiques entre deux ligatures au catgut chromé.

Évacuation de la bile contenue dans la vésicule (20 cc.). Lavage de la cavité vésiculaire au sérum physiologique. Enfouissement de l'orifice de ponction.

Décès le 27 février. (Suppuration pariétale et broncho-pneumonie).

Autopsie.

La vésicule biliaire contient 2 cc. de mucus clair, fluide.

Examen histologique (muci-carmin).

L'épithélium de revêtement est profondément altéré et a complètement disparu par places. (Il s'agit d'une pièce prélevée 6 heures après la mort). Par contre, les diverticules glandulaires sont intacts et contiennent presque tous une petite quantité de mucus se colorant en rose-vif par le muci-carmin. Cette coloration diffère nettement de celle que l'on observe dans les vésicules normales. Dans celles-ci, la coloration par le muci-carmin est rose pâle, plutôt brunâtre.

Quant aux *cellules elles-mêmes, elles présentent en général un pôle apical chargé de mucus.*

Examen chimique.

Le mucus contenu dans la vésicule biliaire présente tous les caractères des *mucines vraies.* Il précipite à froid par l'acide acétique concentré et ne se redissout pas dans un excès de réactif.

Traité quelques minutes à l'ébullition par un acide fort (HCl), il donne une *substance réductrice* (glycosamine).

Expérience II.

Ligature du canal et de l'artère cystiques. Évacuation du contenu vésiculaire. Examen de la vésicule 79 jours après l'intervention.

Chien de 10 kilogrammes.

Première intervention (2 février 1931).

Section du canal cystique entre deux ligatures à la soie.
Ligature de l'artère cystique.

Prélèvement d'un fragment de paroi vésiculaire au niveau du fond de la vésicule ; évacuation de la bile. Suture de la vésicule à la soie en deux plans.

Seconde intervention le 22 avril (79 jours après la ligature).

La vésicule est petite, sa paroi est très épaissie. Elle n'est pas sous tension. A l'ouverture, on constate que la muqueuse est recouverte d'une couche de mucus très dense dont l'épaisseur atteint 2 mm. environ. Elle ne renferme pas de mucus libre.

Examen histologique (muci-carmin).

L'examen d'une préparation colorée par le muci-carmin, l'hémalun et le jaune métanil, montre que la couche de mucus dense qui adhère à la paroi vésiculaire n'est pas *homogène*. Elle est constituée en effet par de la mucine à laquelle sont mélangées d'abondantes flaques d'une substance se colorant en jaune.

La plupart des cellules de l'épithélium de revêtement sont bourrées de grains de mucine.

Ces grains de mucine sont habituellement condensés au niveau du pôle apical des cellules. Par places cependant, on aperçoit quelques cellules dont tout le protoplasma est chargé de mucine.

Cette transformation mucoïde de l'épithélium est surtout marquée vers le *fond de la vésicule*.

Les diverticules glandulaires sont très dilatés et présentent un aspect circulaire sur les coupes. Ils sont remplis de mucus ; mais, contrairement aux cellules de l'épithélium de revêtement, les cellules qui les tapissent sont aplaties, cubiques et ne renferment pas de mucine.

Notons encore que le protoplasma des cellules épithéliales ne renferme *aucune vacuole*. Nous savons que ces vacuoles sont habituellement très abondantes et correspondent à de lipoïdes et à des éthers de la cholestérine.

Il existe dans la sous-muqueuse quelques amas lymphoïdes peu importants.

Expérience III.

Ligature du cystique en ménageant l'intégrité de l'artère. Évacuation du contenu vésiculaire. Examen de la vésicule 85 jours après l'intervention.

Chien de 24 kilogrammes.

Première intervention le 16 février 1931.

L'artère cystique décrit une boucle le long du canal cystique, aussi est-il facile de sectionner celui-ci entre deux ligatures sans léser l'artère.

Ponction de la vésicule et évacuation de 25 cc. de bile. Enfouissement de l'orifice de ponction à la soie intestinale.

Seconde intervention le 12 mai 1931. (85 jours après la section du cystique).

Tout en ayant légèrement diminué de volume, la vésicule est nettement *sous tension*.

Cholécystectomie d'avant en arrière.

Après ouverture de la vésicule, on constate qu'elle ne renferme pas de mucus fluide libre. L'impression de tension était donnée par une couche de mucus très dense, épaisse de 7 mm. et adhérente à la muqueuse.

Examen histologique.

Comme sur la préparation précédente, le mucus adhérent à la paroi vésciulaire n'est pas homogène. Nous y retrouvons ces mêmes flaques colorées en jaune. Il s'agit certainement d'une matière albuminoïde dérivée des cellules épithéliales desquamées. On peut en effet observer toutes les transitions entre ces

amas homogènes et des placards épithéliaux détachés de la muqueuse.

Les culs-de-sac glandulaires sont très distendus et remplis de produit de sécrétion.

La muqueuse vésiculaire présente des villosités très développées ; il doit s'agir en réalité d'un plissement dû à la rétraction de la vésicule.

Contrairement à la préparation précédente, *l'épithélium ne renferme pas de cellules à mucus*. Les cellules de l'épithélium de revêtement et des culs-de-sac glandulaires sont toutes extrêmement aplaties et ont perdu leurs caractères de cellules sécrétrices.

La présence d'une épaisse couche de mucus à la surface de la muqueuse nous autorise à admettre que la transformation mucoïde s'est produite comme dans les expériences précédentes et s'est arrêtée par la suite.

Expérience IV.

Ligature du canal cystique en ménageant l'intégrité de l'artère. Évacuation du contenu vésiculaire. Examen de la vésicule 240 jours après la ligature.

Chien de 7 kilogrammes 750.

Première intervention le 17 juin 1930.

Libération de l'artère cystique qui longe le bord gauche du canal cystique. Au cours de cette opération, il se produit une petite déchirure du cystique par laquelle s'écoule toute la bile vésiculaire.

Section du cystique entre deux ligatures au catgut chromé.

L'artère cystique est intacte.

Seconde intervention le 3 juillet 1930 (16 jours après la ligature).

La vésicule présente un volume sensiblement égal à celui constaté lors de la première intervention. Elle n'est pas sous tension.

On la ponctionne et l'on retire un centimètre cube d'un liquide muqueux, clair, fluide, très légèrement teinté en jaune.

Ce liquide contient de la mucine et de petites quantités de sels et de pigments biliaires.

Troisième intervention le 12 novembre 1930 (148 jours après la ligature).

La vésicule biliaire, complètement cachée entre les lobes hépatiques auxquels elle adhère intimement, ne paraît pas augmentée de volume. Elle n'est pas sous tension.

On la ponctionne à nouveau et l'on retire un centimètre cube de liquide muqueux, épais, verdâtre.

L'examen chimique montre que ce liquide, constitué essentiellement par de la *mucine*, ne renferme plus ni sels ni pigments biliaires.

Les cultures ensemencées avec ce liquide restèrent stériles.

Quatrième intervention le 13 février 1931 (240 jours après la ligature).

La vésicule biliaire est complètement enfouie entre les lobes hépatiques qui sont tous adhérents les uns aux autres.

Elle n'est pas augmentée de volume et n'est pas sous tension..

Cholécystectomie.

La vésicule renfermait 2 cc. de liquide très légèrement muqueux, *très fluide*, de *coloration brunâtre.*

Examen chimique.

Présence de *petites quantités de mucine* et *d'hémoglobine.*

Examen histologique.

L'aspect est tout différent de celui que nous avons observé sur les deux préparations précédentes.

La muqueuse est dépourvue d'épithélium sur une surface assez étendue.

Il n'existe pas de mucus adhérent à la surface de l'épithélium. Seuls, les culs-de-sac glandulaires en contiennent. Ils sont d'ailleurs très distendus et forment dans l'épaisseur de la muqueuse de véritables vésicules, circulaires sur la coupe, et bourrées de mucine se colorant en rouge-vif par le muci-carmin.

Nous pouvons observer que ce mucus, comme précédemment d'ailleurs, est mélangé de flaques d'une substance se colorant en jaune.

L'étude histologique de l'*épithélium* est très intéressante.

Contrairement à ce que nous avons observé sur les vésicules prélevées 1 mois 1/2 à 3 mois après la ligature du cystique, l'*épithélium de revêtement ressemble beaucoup à celui d'une vésicule normale.* Il est composé en effet de cellules cylindriques à protoplasma granuleux, parmi lesquelles on ne rencontre que *quelques rares cellules à mucus.*

Ces cellules épithéliales présentent d'ailleurs quelques particularités.

1°) Elles contiennent de *nombreuses vacuoles.* Nous savons que ces vacuoles s'observent constamment dans les cellules épithéliales des vésicules normales et qu'elles correspondent à des gouttelettes lipoïdiques. Mais ici, elles sont particulièrement abondantes.

Elles présentent par ailleurs tous les caractères de celles que l'on rencontre dans les épithéliums vésiculaires normaux. En particulier, leur diamètre augmente de la périphérie de la cellule vers le pôle basal. Ce caractère les fait considérer par certains auteurs comme des produits d'*absorption* et non comme des produits de *sécrétion.*

2°) Alors que ces cellules ne renferment pas de mucine au niveau de leur pôle apical, *leur pôle basal est rempli de grains extrêmement fins se colorant en rouge par le muci-carmin.* Cet aspect se rencontre dans presque toutes les cellules de l'épithélium de revêtement. Il ne peut pas s'agir d'un renversement de la polarité cellulaire, car les noyaux ont conservé leur situation au voisinage de la base de la cellule. Ces grains de mucine sont, répétons-le, extrêmement fins et sont tous rassemblés entre le noyau et la membrane basale.

Si l'on examine avec soin le chorion de la muqueuse, on peut découvrir quelques petits grains colorés en rouge par le muci-carmin. Il s'agit, selon toute vraisemblance, de *grains de mucine.*

Comment expliquer ce passage de mucine dans le tissu cellulaire?

L'examen de cette coupe histologique ne permet pas d'en donner une interprétation. Il est en effet impossible d'y déceler aucune image de transition entre les cellules chargées de grains de mucine à leur pôle basal et les dépôts de mucine du tissu cellulaire.

Certaines préparations histologiques fournissent à ce sujet, nous le verrons plus loin, des renseignements beaucoup plus précis.

L'*épithélium des diverticules glandulaires* présente, dans l'ensemble, un aspect tout différent.

Les cellules ne sont plus cylindriques, mais cubiques et les cellules à mucus y sont plus nombreuses.

Il est exceptionnel d'y rencontrer des cellules renfermant des grains de mucine à leur pôle basal.

II. LIGATURE DU CYSTIQUE SANS EVACUATION DE LA BILE VESICULAIRE.

Dans toutes les expériences précédentes, nous avons pris soin d'évacuer complètement la bile contenue dans la vésicule biliaire.

Nous nous sommes demandé si les phénomènes seraient identiques en laissant, après la ligature du cystique, toute la bile renfermée dans la vésicule.

Expérience V.

Ligature du canal et de l'artère cystiques sans évacuation de la bile vésiculaire. Examen de la vésicule 6 jours après la ligature.

Chien de 11 kilogrammes.

Première intervention le 18 mars 1931.

Isolément de l'artère cystique. Section du canal cystique entre deux ligatures au catgut chromé. Au moment de cette section, l'artère cystique déchire et doit être liée.

On n'évacue pas le contenu de la vésicule.

Seconde intervention le 24 mars 1931 (6 jours après la ligature).

La vésicule présente une tension sensiblement égale à celle constatée au cours de la première intervention.

Cholécystectomie.

La vésicule contient 8 cc. de bile très foncée, presque noire et extrêmement épaisse.

L'examen chimique y révèle des quantités importantes de sels et de pigments biliaires et des *traces de mucine.*

Examen histologique.

Nombreuses cellules à mucus dans la région du bassinet. *Cette métaplasie est d'ailleurs très localisée et répond en réalité à la zone de la ligature.* Il existe à ce niveau un épaississement marqué de la muqueuse sur une étendue de 2 mm. environ, avec forte réaction leucocytaire.

Le reste de la vésicule présente un aspect parfaitement normal. *Il n'y existe pratiquement aucune cellule à mucus.*

Expérience VI.

Ligature du canal cystique sans évacuation de la bile vésiculaire.

Examen de la vésicule 36 jours après la ligature.

Chien de 20 kilogrammes.

Première intervention le 13 avril 1931.

L'artère cystique peut être facilement isolée; elle n'est pas liée. Section du cystique entre deux ligatures à la soie.

On n'évacue pas le contenu de la vésicule.

Seconde intervention le 19 mai 1931 (36 jours après la ligature).

Le pancréas adhère intimement à la face inférieure de la vésicule. Celle-ci présente un volume sensiblement identique à celui constaté au cours de la première intervention; sa tension est normale.

Cholécystectomie.

La vésicule renferme 13 centimètre cubes de bile *très épaisse, boueuse, presque noire.* Il n'existe pas, à l'examen direct, de mucus adhérent à la paroi.

Examen chimique.

Quantité importante de pigments et de sels biliaires (après une dilution à 1/20, on obtient encore une réaction de Pettenkoffer extrêmement nette).

Forte quantité de *mucine*.

Examen histologique.

L'aspect histologique est extrêmement différent de celui que nous avons observé après évacuation de la bile vésiculaire.

L'épithélium est en complète dégénérescence. La plupart des cellules sont remplies d'énormes vacuoles graisseuses.

Cette dégénérescence est surtout manifeste à la surface de l'épithélium. Les cellules qui tapissent les diverticules glandulaires sont sensiblement normales. Seules, quelques-unes d'entre elles présentent des signes de dégénérescence graisseuse.

Les cellules à mucus sont peu nombreuses. On ne voit des grains de mucine que dans les cellules non dégénérées des culs-de-sac glandulaires.

On ne peut, dans ce cas, parler de transformation mucoïde de l'épithélium.

III. OCCLUSION DU CYSTIQUE PAR ENCLAVEMENT D'UN CALCUL BILIAIRE.

Expérience VII.

Chien de 6 kilogrammes.

Intervention le 20 février 1931.

L'artère passe juste en avant du canal cystique et il est impossible de la libérer. On renonce alors à lier le cystique.

On incise le fond de la vésicule, on évacue la bile qu'elle renferme (5 cc.) et l'on introduit un calcul biliaire humain stérile mesurant un centimètre de diamètre. La vésicule est suturée par un double surjet à la soie intestinale.

Le calcul est alors poussé le plus loin possible dans le bassinet de la vésicule où il est enclavé grâce à une plicature de la paroi vésiculaire.

Seconde intervention le 8 mai 1931 (76 jours après l'introduction du calcul).

La vésicule présente une tension sensiblement normale; on la ponctionne et l'on retire 6 cc. de bile brun clair.

En explorant le carrefour, on perçoit le calcul enclavé au niveau de la terminaison du cystique et l'on se rend compte qu'il fait saillie dans la lumière du cholédoque qui est légèrement dilaté. On le refoule facilement dans la vésicule. Cholécystectomie.

Le calcul ne mesure que 5 mm. de diamètre.

Examen histologique.

La vésicule biliaire présente un aspect sensiblement normal. Il n'existe que quelques rares cellules à mucus.

IV. LIGATURE DU CANAL CYSTIQUE ET INTRODUCTION D'UN CALCUL BILIAIRE ASEPTIQUE DANS LA VESICULE.

Les expériences précédentes nous ont montré que la simple ligature du cystique ne déterminait pas de distension vésiculaire. Nous avons recherché quelle pouvait être l'action d'un corps étranger aseptique sur la sécrétion du mucus vésiculaire.

Dans toutes nos expériences, nous avons utilisé des calculs biliaires stériles recueillis aseptiquement au cours d'une intervention. Nous avons vérifié leur stérilité en en faisant cultiver un fragment.

Expérience VIII.

Ligature du cystique en ménageant l'intégrité de l'artère. Introduction d'un calcul aseptique dans la vésicule. Examen de la vésicule 41 jours après l'intervention.

Chien de 5 kgs 500.

Première intervention le 3 décembre 1930.

L'artère cystique peut être isolée sans grandes difficultés.

Section de deux filets nerveux longeant la face inférieure du canal cystique.

On se rend compte qu'il est impossible d'isoler le cystique sur une étendue suffisante pour le sectionner entre deux ligatures; on se borne alors à placer une double ligature à la soie.

Incision de 1 cm, sur le fond de la vésicule; évacuation de la bile et introduction d'un calcul biliaire.

Suture de la vésicule en deux plans à la soie.

Seconde intervention le 13 janvier 1931 (41 jours après la première intervention).

La vésicule présente une tension normale. Cholécystectomie.

Elle renferme trois centimètres cubes de liquide muqueux clair, fluide, légèrement teinté en jaune.

Examen chimique.

Quantités importantes de mucine.

Traces de sels et de pigments biliaires.

Examen histologique.

Au niveau du fond de la vésicule, il existe une couche de mucus épaisse de 2 mm. et adhérente à la muqueuse.

Transformation mucoïde intense de l'épithélium du fond vésiculaire.

Le reste de la vésicule présente un aspect normal; on y voit cependant d'assez nombreuses cellules à mucus.

Expérience IX.

Ligature du cystique en ménageant l'intégrité de l'artère. Introduction d'un calcul aseptique dans la vésicule. Examen de la vésicule 99 jours après l'intervention.

Chien de 6 kgs 200.

Première intervention le 20 octobre 1930.

Isolement du canal cystique à 5 mm. environ du cholédoque sans léser les vaisseaux vésiculaires. Section du cystique entre deux ligatures au catgut chromé.

Incision de 1 cm. au niveau du fond de la vésicule après évacuation par ponction de la bile qu'elle contient. Introduction d'un calcul humain stérile. Fermeture de la vésicule en deux plans à la soie intestinale.

Seconde intervention le 27 janvier 1931 (99 jours après la première intervention).

La vésicule est complètement cachée entre les lobes hépatiques et recouverte par le pancréas qui lui adhère intimement. Libération des adhérences au doigt.

La vésicule n'est pas augmentée de volume, *mais elle est manifestement sous tension*. Cholécystectomie d'avant en arrière en vase clos.

La vésicule renferme 6 cc. de mucus très épais, mais liquide. Après évacuation de celui-ci, il reste une couche de mucus extrêmement dense et épaisse de 1 cm. adhérente à l'épithélium vésiculaire.

Examen bactériologique :

Les cultures ensemencées avec ce liquide restèrent stériles.

Examen histologique.

L'*épithélium vésiculaire est le siège d'une transformation mucoïde intense* beaucoup plus accusée que sur les préparations précédentes.

Il existe d'abondantes traînées de mucine dans le tissu conjonctif du chorion et de la sous-muqueuse. Les grains de mucine viennent se condenser dans les fentes lymphatiques et autour des vaisseaux. Il existe ainsi de nombreux capillaires dont la lumière est régulièrement circonscrite par de petits amas de mucine.

Expérience X.

Ligature du canal cystique en ménageant l'intégrité de l'artère. Introduction d'un calcul aseptique dans la vésicule. Examen de la vésicule 91 jours après l'intervention.

Chien de 24 kilogrammes. —

Première intervention le 10 mars 1931.

Section du canal cystique entre deux ligatures au catgut chromé.

Conservation de l'artère. Il existe d'ailleurs une grosse artère vésiculaire venant du foie.

Ponction de la vésicule. Évacuation de 25 cc. de bile. Lavage de la cavité vésiculaire au sérum physiologique. Introduction d'un calcul biliaire humain stérile de 1 cm. de diamètre. Fermeture de la vésicule en deux plans à la soie fine.

Seconde intervention le 9 juin 1931 (91 jours après la première intervention).

La vésicule a nettement diminué de volume. Elle n'est pas sous tension.

Cholécystectomie.

La vésicule renferme une masse de mucus très dense au centre de laquelle se trouve le calcul biliaire, d'ailleurs intact. Cette masse de mucus forme un véritable moule de la cavité vésiculaire. Elle est moins adhérente que dans les cas précédents et pourrait être détachée de la muqueuse sans grande difficulté.

Examen bactériologique.

Les cultures ensemencées avec ce mucus restèrent stériles.

Examen histologique.

Il exsite une épaisse couche de mucus à la surface de l'épithélium ; mais les cellules sont aplaties et *ne renferment pas de mucine.*

V. LIGATURE DU CANAL CYSTIQUE ET INTRODUCTION DANS LA VESICULE DE MICROBES A VIRULENCE ATTENUEE.

Après avoir lié le canal cystique, nous avons évacué par ponction la bile contenue dans la vésicule et nous avons lavé celle-ci au sérum physiologique. Nous avons ensuite, soit dans le même temps opératoire, soit dix jours plus tard, injecté dans la vésicule une suspension de coli-bacilles cultivés sur gélose depuis plusieurs années. 1

Expérience XI.

Ligature du canal et de l'artère cystiques. Inoculation de la vésicule avec des coli-bacilles à virulence atténuée. Examen de la vésicule 32 jours après l'intervention.

Chien de 12 kilogrammes.

Première intervention le 27 février 1931.

Isolement impossible de l'artère cystique. Section du canal et de l'artère cystiques entre deux ligatures.

Ponction de la vésicule. Évacuation de son contenu biliaire; lavage au sérum physiologique et injection dans la cavité vésiculaire de 1 cc. d'une suspension de coli-bacilles cultivés sur gélose depuis le mois de juin 1930.

Seconde intervention le 1er avril 1931 (32 jours après l'inoculation de la vésicule).

La vésicule est réduite à un simple cordon fibreux.
Examen histologique.

Vésicule scléro-atrophique. Il ne persiste plus qu'un bloc de tissu fibreux sans aucune cavité et renfermant en son centre quelques débris épithéliaux.

Expérience XII.

Ligature du canal cystique. Inoculation de la vésicule avec des coli-bacilles à virulence atténuée. Examen de la vésicule 16 jours après l'inoculation.

Chien de 11 kilogrammes.

Première intervention le 4 mai 1931.

Isolement facile de l'artère cystique. Section du canal cystique entre deux ligatures. Ponction de la vésicule; évacuation de 12 cc. de bile et lavage de la cavité vésiculaire au sérum physiologique.

Seconde intervention le 13 mai 1931.

Découverte de la vésicule qui est complètement rétractée. Elle contient une toute petite quantité de mucus (1 cc. environ) que l'on peut mettre en évidence par la ponction.

On injecte dans la cavité vésiculaire 1 cc .d'une suspension de coli-bacilles dans du sérum physiologique. Il s'agissait d'une souche de coli-bacilles cultivés sur gélose depuis six ans et repiqués régulièrement tous les mois.

Troisième intervention le 29 mai 1931 (16 jours après l'inoculation).

La vésicule biliaire est sous tension et manifestement dilatée. Elle renferme 16 cc. de liquide muqueux claire, à peine teinté en jaune et dans lequel nagent des flocons muqueux plus épais.

Les cultures montrent que ce liquide renferme des coli-bacilles sans autres germes microbiens.

Examen chimique.

Quantités importantes de mucine et d'albumines.

Examen histologique.

Il n'existe pas d'altérations importantes de l'épithélium vésiculaire. Toute la paroi de la vésicule est le siège d'une réaction inflammatoire à cellules rondes. On n'y voit que de rares polynucléaires.

Transformation mucoïde très marquée du fond de la vésicule.

Expérience XIII.

Ligature du canal cystique. Inoculation de la vésicule avec des coli-bacilles à virulence atténuée. Ponction de la vésicule 15 jours après l'inoculation.

Chien de 17 kilogrammes.

Première intervention le 18 mai 1931.

Libération facile de l'artère cystique. Section du canal cystique entre deux ligatures. Évacuation de 25 cc. de bile; lavage de la cavité vésiculaire au sérum physiologique. Injection de 1 cc. d'une suspension de coli-bacilles à virulence atténuée (même souche que dans l'expérience précédente).

Seconde intervention le 2 juin 1931, (15 jours après l'inoculation).

Découverte de la vésicule qui est manifestement sous tension. On se borne à la ponctionner et l'on retire quelques centimètres cubes de liquide muqueux à peine teinté en jaune.

Examen chimique.

Quantités importantes de mucine et d'albumine.

LES EFFETS DE LA LIGATURE DU CANAL CYSTIQUE.

L'exclusion de la vésicule biliaire ne peut être réalisée pratiquement que par la ligature du cystique. Au début de nos recherches, nous avions songé à produire une occlusion du cystique en y enclavant soit un calcul biliaire, soit une petite cheville de bois conique. Outre les inconvénients d'introduire un corps étranger dans la vésicule, cette technique ne donne qu'une exclusion temporaire. Quel que soit leur volume, les corps étrangers sont toujours éliminés de la vésicule et chassés tôt ou tard dans le cholédoque. (Toïda).

Dans un cas (exp. VII), nous avons introduit dans la vésicule un calcul biliaire humain stérile de 1 centimètre de diamètre. Nous l'avons poussé dans le bassinet et nous avons déterminé son enclavement en faisant au-dessus de lui une plicature de la paroi vésiculaire. Le canal cystique était très étroit et présentait un diamètre de 2 millimètres au maximum. Nous ne pensions pas que le calcul pût, dans ces conditions, s'éliminer par les voies biliaires.

Or, deux mois plus tard, nous avons trouvé ce calcul enclavé à la terminaison du cystique et faisant saillie dans la lumière du cholédoque. L'oc-

clusion ainsi réalisée spontanément était d'ailleurs incomplète, car la vésicule contenait de la bile normalement colorée.

Sécrétion du mucus vésiculaire.

L'exclusion aseptique de la vésicule biliaire par ligature du canal cystique, accompagnée ou non de ligature de l'artère cystique, entraîne des modifications très intéressantes de l'épithélium vésiculaire.

Lorsqu'on a pris soin d'évacuer la bile renfermée dans la vésicule, celle-ci se remplit progressivement de mucus.

Cette sécrétion est immédiate, mais peu importante au début. Quatre jours après l'exclusion vésiculaire, on ne trouve habituellement que deux ou trois centimètres cubes de mucus dans une vésicule qui contenait normalement 20 cc. de bile. Ce mucus renferme chez le chien une mucine vraie.

Dans les premiers jours qui suivent la ligature, ce mucus est *clair, fluide.*

Par la suite, la vésicule se remplit progressivement du produit de sécrétion vésiculaire, *mais ne se distend jamais.* En même temps, l'aspect du mucus se modifie rapidement. Il devient de plus en plus épais, adhère à l'épithélium et renferme des flocons blanchâtres. Ces caractères sont particulièrement nets deux à trois mois après l'inter-

vention. A ce moment, nous n'avons jamais trouvé de mucus libre dans les vésicules ayant subi une simple ligature aseptique du canal cystique. Le produit de sécrétion est alors constitué par une masse très dense formant parfois un véritable moule de la cavité vésiculaire. Après ouverture de la vésicule, la couche de mucus qui demeure adhérente à la muqueuse présente une épaisseur variant de 6 mm. à 1 cm. (trois mois après l'exclusion). Cette transformation du mucus est évidemment dûe à une résorption progressive de l'eau par la muqueuse vésiculaire.

Le contenu vésiculaire n'est d'ailleurs pas constitué par du mucus pur. A l'examen direct, on constate immédiatement qu'il renferme des flocons blanchâtres plus ou moins volumineux. Sur les préparations histologiques colorées par le muci-carmin, l'hémalun et le jaune métanil, on peut voir que la mucine est mélangée à une substance se colorant en jaune vif. Il est d'ailleurs aisé de se rendre compte qu'il s'agit très vraisemblablement de matières albuminoïdes provenant de la desquamation de l'épithélium. On peut en effet observer tous les stades intermédiaires entre des fragments d'épithélium présentant une structure cellulaire indiscutable et ces flaques homogènes mélangées au mucus.

Transformation mucoide de l'épithélium vésiculaire.

Si l'on étudie les modifications histologiques de la muqueuse sur des préparations colorées par le muci-carmin, on assiste à la *transformation en cellules à mucus de la majorité des cellules qui tapissent l'épithélium et les diverticules glandulaires.* Cette transformation est *très rapide* et se voit déjà nettement quatre jours après la ligature du canal cystique. Cette transformation est particulièrement marquée dans la région du fond de la vésicule.

En même temps, ce mucus qui, sur les vésicules normales, ne se colore qu'en rose pâle par le muci-carmin, prend une coloration rouge vif. Nous ne pouvons guère admettre qu'il s'agisse d'une transformation chimique du produit de sécrétion. Nous pensons plutôt que cette modification est dûe à une augmentation de la concentration de la mucine.

Sur les préparations que nous avons faites de 1 mois 1/2 à 3 mois après l'exclusion de la vésicule, cette *transformation mucoïde* de l'épithélium vésiculaire est extrêmement nette. On obtient d'ailleurs, dans ces conditions, d'excellentes préparations histologiques, car l'enduit de mucus adhérent à la surface de la vésicule assure la protection de cet épithélium si fragile.

Cependant, cette transformation ne porte pas également sur l'ensemble de la vésicule; elle est beaucoup plus marquée dans la région fundique. A ce niveau, *il n'existe pratiquement que des cellules à mucus.* L'aspect est alors tout différent de celui fourni par une vésicule normale. A la place de ces cellules cylindriques à protoplasme granuleux chargé habituellement de cholestérine, on ne voit que des cellules bourrées de mucus.

Les diverticules glandulaires sont dilatés, remplis de mucine et les cellules qui les tapissent identiques aux cellules de l'épithélium de revêtement.

Dans les cellules, le mucus se présente d'abord sous forme de grains isolés. Puis ces grains peuvent se fusionner et former une masse qui occupe le pôle apical de la cellule. Enfin, lorsque la sécrétion est très prononcée, le noyau est rejeté contre la membrane basale et le corps cellulaire est rempli en totalité d'une masse homogène de mucus.

Arrêt de la sécrétion muqueuse.

Cette transformation des cellules de l'épithélium vésiculaire est-elle définitive?

Il ne le semble pas. Les préparations histologiques obtenues par nos expériences III et IV montrent en effet que cette transformation massive des cellules vésiculaires en cellules à mucus n'est que *temporaire.*

Huit mois après une exclusion de la vésicule (exp. IV), celle-ci ne renfermait que 2 cc. d'un liquide muqueux très fluide, alors que trois mois auparavant nous y avions trouvé, par ponction, du mucus très épais. D'ailleurs, l'aspect histologique de cette vésicule est très démonstratif et ne ressemble en rien à celui des vésicules examinées deux ou trois mois après une ligature du canal cystique. Il n'existe pratiquement plus de cellules à mucus dans l'épithélium de revêtement. Les cellules ont repris leur aspect habituel; on peut constater cependant que les vacuoles y sont plus abondantes que normalement. Seuls les diverticules glandulaires, d'ailleurs très dilatés, renferment encore du mucus. Les cellules qui les bordent sont très aplaties et quelques-unes d'entre elles sécrètent encore du mucus.

La préparation histologique obtenue par notre expérience III vient du reste confirmer cet arrêt de la sécrétion du mucus vésiculaire. Quatre-vingt-cinq jours après l'exclusion, la vésicule renfermait une quantité importante de mucus très dense formant à la surface de l'épithélium un enduit de 7 mm. d'épaisseur. Or, il n'existe *pratiquement plus aucune cellule en activité.* Les cellules sont toutes très aplaties, réduites à leur noyau et à une mince couche de protoplasme. Elles ont pris l'aspect de cellules épithéliales indifférenciées et ont perdu tout aspect de cellules glandulaires. Seules, quelques cellules du bassinet renferment de petits

grains de mucine. Il faut d'ailleurs remarquer que, contrairement au reste de la vésicule, le bassinet contenait encore du mucus fluide.

Comment expliquer cet arrêt de la sécrétion du mucus?

A priori, cet arrêt ne doit pas surprendre. Si la sécrétion persistait indéfiniment, on aboutirait à un distension considérable de la vésicule; or, nous n'avons jamais observé d'augmentation de volume de cet organe à la suite des occlusions expérimentales du cystique.

La résorption progressive de l'eau aboutit,nous l'avons vu, à un épaississement considérable du produit de sécrétion qui adhère intimement à l'épithélium et obstrue complètement les diverticules glandulaires. Il serait bien surprenant que la sécrétion puisse persister dans de telles conditions. Tout se passe comme s'il s'établissait un équilibre entre le pouvoir de sécrétion de la cellule et la tension du mucus sécrété. *Lorsque cet équilibre est atteint, les cellules perdent leurs caractères glandulaires.*

Certaines préparations permettent d'ailleurs de saisir les perturbations apportées dans la sécrétion cellulaire par l'accumulation du mucus dans la vésicule.

Si l'on examine avec soin une coupe de la vésicule de notre expérience IX,*on est immédiatement frappé par la présence de nombreux grains de mucine dans le tissu conjonctif du chorion et de*

la sous-muqueuse. Ces grains sont disposés par amas et sont particulièrement nets *dans les fentes lymphatiques et autour des vaisseaux.Il existe dans la sous-muqueuse plusieurs capillaires dont la lumière est nettement circonscrite par de petits amas de mucine.*Notons d'ailleurs que la résorption de ce mucus se fait par les voies lymphatiques sans intervention de macrophages. On ne peut expliquer ce passage de mucus dans le tissu conjonctif par un renversement de la polarité cellulaire. Toutes les cellules épithéliales sont en effet polarisées vers la lumière de la vésicule.

Il semble s'agir en réalité d'un phénomène d'effraction par rupture ou par dégénérescence cellulaire. On peut en effet saisir toute une série d'images de transition traduisant ce passage du mucus dans le tissu conjonctif.

Certaines cellules contiennent du mucus, non seulement à leur pôle apical, mais encore entre le noyau et la membrane basale. *Dans d'autres, on aperçoit nettement un globule de mucine faisant irruption dans le chorion à travers la membrane cellulaire;* le noyau présente presque toujours dans ce cas un aspect picnotique et, parfois, *il semble même avoir été chassé hors de la cellule avec le produit de sécrétion.* Plus loin, on peut voir des grains de mucine dans le chorion, juste au-dessous de l'épithélium.

Cette pénétration de mucine dans le tissu conjonctif est donc indiscutable, *mais ne s'observe*

que dans les cas où la sécrétion muqueuse est très abondante. Nous la retrouverons dans les distensions vésiculaires déterminées par une infection atténuée. Elle semble donc traduire les difficultés qu'éprouvent les cellules à se débarrasser de leur produit de sécrétion.

Que deviennent les cellules épithéliales à partir du moment où la sécrétion du mucus est tarie?

Nous avons vu qu'elles perdaient tous leurs caractères de cellules sécrétrices et se réduisaient à un noyau entouré d'une mince couche protoplasmique. Cependant, il est intéressant de noter que huit mois après une exclusion vésiculaire (exp. IV), les éléments cellulaires présentaient *l'aspect de cellules* vésiculaires normales, avec de rares cellules à mucus surtout visibles dans les diverticules glandulaires.

Or, la vésicule renfermait alors *2 cc. de liquide fluide,* à peine muqueux. Il n'existait plus trace du mucus dense adhérent à la paroi. (Nous verrons plus loin que celui-ci avait été résorbé par la paroi vésiculaire).

Cette transformation des cellules vésiculaires en cellules aplaties n'est donc pas définitive. Elle est fonction de la tension du mucus à l'intérieur de la vésicule. Lorsque celle-ci diminue, l'épithélium vésiculaire reprend son aspect habituel. *Mais la transformation mucoïde semble ne plus se reproduire.* Cette sécrétion, une fois arrêtée, serait-elle incapable de se rétablir?

Les modifications histologiques que nous avons obtenues par la ligature du canal cystique suivie d'évacuation de la bile vésiculaire viennent confirmer les idées de Prenant et de Policard. Il n'existe pas deux espèces de cellules dans l'épithélium de la vésicule biliaire: des cellules absorbantes et des cellules à mucus. Il n'y a qu'*un seul type cellulaire* capable de fonctionner soit comme *cellule absorbante* (ou comme *cellule à cholestérine* si l'on admet la théorie sécrétoire), *soit comme cellule à mucus*.

List pensait même que les cellules à mucus représentaient un stade évolutif des cellules vésiculaires ou intestinales, un *stade terminal*. Il ne semble pas en être ainsi. *Cette transformation est en effet réversible* et nous avons vu que les cellules vésiculaires étaient capables de reprendre leur aspect normal après avoir subi la transformation mucoïde.

Résorption du mucus vésiculaire.

Nous nous sommes demandé quel était le sort de ce mucus accumulé dans la vésicule biliaire après une ligature du canal cystique. Nous n'avons pu faire malheureusement qu'une seule expérience à ce sujet, car cette étude nécessite une observation de huit à dix mois au minimum.

Les résultats que nous avons obtenus permettent néanmoins de dégager certaines conclusions.

Après une exclusion aseptique de la vésicule biliaire, la sécrétion du mucus passe par un maximum, habituellement 1 mois 1/2 ou 2 mois après la ligature du cystique. Par la suite, ce mucus devient de plus en plus dense et la sécrétion se tarit progressivement, surtout à partir du troisième mois.

Au cours de notre expérience IV, nous avons pu faire une observation de huit mois. Cinq mois après la ligature du cystique, la vésicule renfermait environ deux ou trois centimètres cubes de mucus très épais dont nous avons prélevé un centimètre cube par ponction. Or, trois mois plus tard, c'est-à-dire 240 jours après la ligature, nous n'avons trouvé dans la vésicule que deux centimètres cubes de mucus *très fluide*. Il n'existait pas trace de ce mucus dense et adhérent à la paroi vésiculaire que nous avons toujours rencontré deux à trois mois après une exclusion.

Nous sommes donc obligés d'admettre que, dans ce cas tout au moins, le mucus a été résorbé. Mais comment s'est faite cette résorption? Nous ne pouvons guère émettre que des hypothèses.

Il faut noter que la vésicule biliaire présente, à l'examen microscopique, une disparition de son épithélium sur une étendue importante de la muqueuse. Comme cette vésicule a été prélevée sans traumatisme au cours d'une intervention et immédiatement fixée, nous ne croyons pas qu'il puisse s'agir d'une altération secondaire de la muqueuse. Nous pouvons alors nous demander si la résorp-

tion du mucus ne s'est pas effectuée au niveau de cette surface dépourvue d'épithélium.

Nous ne pensons pas que l'on puisse invoquer une résorption du mucus par l'épithélium lui-même.

Action de la vascularisation et de l'innervation de la vésicule sur la sécrétion du mucus.

Nous avons recherché quelle pouvait être l'influence de la *vascularisation* sur la production du mucus vésiculaire.

Dans ce but, nous avons lié l'artère cystique dans un certain nombre de cas. Nous n'avons jamais observé de modifications particulières. Mais il est impossible de tirer aucune conclusion précise de ces expériences, car les anastomoses avec la circulation hépatique sont habituellement assez riches pour que la ligature de l'artère cystique n'entraîne pas de diminution sensible du régime circulatoire de la vésicule.

Il faudrait encore étudier le rôle de l'*innervation*. Dans un cas seulement (exp. VIII), nous avons nettement isolé deux filets nerveux dans le pédicule cystique et nous les avons sectionnés. Cette énervation, peut-être partielle d'ailleurs, n'a nullement influencé la sécrétion du mucus vésiculaire.

Nous nous proposons de reprendre ces recherches en sectionnant avec soin tous les filets ner-

veux du pédicule cystique et en terminant par un badigeonnage à l'alcool.

Influence de la bile sur la sécrétion du mucus vésiculaire.

Dans une première série d'expériences, nous avons pris soin d'évacuer complètement la bile vésiculaire afin d'obtenir du mucus pur. Nous nous sommes alors demandé si les phénomènes seraient identiques sans cette évacuation.

Dans une première expérience (exp.V),nous avons ainsi prélevé la vésicule six jours après son exclusion. Elle présentait un volume sensiblement égal à celui que nous avions constaté au cours de la première intervention et contenait de la bile très foncée, presque noire.

L'examen histologique montre qu'il n'existe des cellules à mucus qu'au niveau du moignon cystique, sur une étendue de 2 à 3 mm. dans la zone répondant à la ligature.

Cette sécrétion de mucus coïncide avec une réaction inflammatoire à cellules rondes, certainement déterminée par la présence du catgut.

En dehors de cette zone, *il n'existe que de rares cellules à mucus dans toute l'étendue de la vésicule.* Celles-ci, surtout visibles au niveau des culs-de-sac glandulaires, ne sont pas plus abondantes que dans une vésicule normale. Or, une vésicule biliaire prélevée quatre jours après l'exclusion

(exp. I), mais ayant été vidée de sa bile, *présente déjà une transformation mucoïde manifeste.*

Dans son ensemble, l'épithélium présente un aspect sensiblement normal, mais il existe par places des lésions de dégénérescence indiscutables. On y voit en effet de nombreuses cellules dont le protoplasme est rempli de vacuoles graisseuses.

Les résultats fournis par notre expérience VI sont encore plus démonstratifs. Dans ce cas, la vésicule a été prélevée 36 jours après la ligature du cystique. Comme précédemment,elle renfermait de la bile extrêmement foncée (13 cc.). Celle-ci était très riche en pigments biliaires, en sels biliaires et en mucine. *Il n'existait pas, à l'examen direct, de mucus adhérent à la paroi vésiculaire.*

A l'examen histologique, on voit que la muqueuse est recouverte d'une petite couche de mucus, épaisse de 1 à 2 mm., mais celle-ci ne présente pas d'adhérences intimes avec l'épithélium. Il s'agit certainement d'un léger enduit de bile.

L'aspect de l'épithélium est tout à fait particulier. *Il est en complète dégénérescence.* Les cellules sont bourrées de vacuoles graisseuses, parfois très volumineuses, et présentent, au faible grossissement, un aspect clair caractéristique.

Ces lésions dégénératives sont surtout marquées sur les villosités et à la surface de l'épithélium; elles sont beaucoup plus discrètes au niveau des diverticules glandulaires qui présentent, dans l'ensemble, un aspect sensiblement normal.

La dégénérescence doit être due à une action toxique de la bile sur l'épithélium. Elle est en effet d'autant plus manifeste que le contact avec la bile est plus intime. Cette toxicité particulière de la bile en stagnation peut tenir soit à sa concentration, soit à une transformation des pigments biliaires (oxydations).

Quant aux cellules à mucus, elles sont très peu nombreuses. Il existe bien quelques granulations de mucine dans les cellules des culs-de-sac glandulaires qui ne sont pas en dégénérescence, mais cet aspect n'est nullement comparable à celui que nous avons observé dans les vésicules dont la bile avait été évacuée.

La présence de bile en stagnation et en résorption dans une vésicule exclue a donc deux conséquences:

1°) elle limite la transformation mucoïde des cellules vésiculaires;

2°) elle entraîne une dégénérescence massive de l'épithélium.

Résorption de la bile par la muqueuse vésiculaire.

A la suite de l'occlusion du canal cystique, si l'on n'a pas évacué le contenu de la vésicule, on assiste à un épaississement progressif de la bile. Cette concentration est très rapide et, six jours après une exclusion, la bile est déjà boueuse et noirâtre. Mais cette résorption de l'eau doit s'arrêter

rapidement lorsque les éléments constitutifs de la bile ont atteint une certaine concentration.

Trente-six jours après la ligature du cystique, nous avons encore trouvé 13 cc. de bile dans une vésicule qui, au moment de la première intervention, en renfermait 20 à 25 au maximum.

Rous et MacMaster ont étudié le pouvoir de concentration de la vésicule à l'état physiologique. Ils ont montré que l'épithélium vésiculaire était capable de réduire à 1/10e le volume de la bile que la vésicule reçoit en vingt-quatre heures.

Après ligature du cystique, la vésicule renferme de la bile déjà concentrée; aussi n'est-il pas étonnant que la résorption aqueuse soit, dans ces conditions, relativement faible.

Quant à la résorption des éléments constitutifs de la bile, elle doit être minime, si tant est qu'elle existe. Nous pensons même que l'*épithélium vésiculaire normal est incapable de les résorber et nous nous demandons si l'absorption des sels et des pigments biliaires ne se produit pas uniquement à la faveur de la dégénérescence de l'épithélium.*

Nous continuons d'ailleurs nos recherches sur les propriétés absorbantes de l'épithélium vésiculaire.

Conclusions.

La ligature aseptique du canal cystique, sans évacuation de la bile vésiculaire, aboutit à la concentration de la bile et à la *dégénérescence de l'épithélium vésiculaire.* La résorption des éléments constitutifs de la bile se produit peut-être à la faveur de cette dégénérescence cellulaire.

Ces lésions dégénératives ne sont sans doute pas définitives. Lorsque l'action toxique de la bile a cessé de se produire (après la résorption), l'épithélium doit se régénérer, en partie tout au moins, à partir des culs-de-sac glandulaires.

La même intervention, suivie de l'évacuation de la bile renfermée dans la vésicule, entraîne une *transformation mucoïde massive de l'épithélium vésiculaire;* mais on n'obtient jamais de distension de la vésicule. La sécrétion s'arrête en effet lorsque la tension du mucus devient par trop élevée à la surface de l'épithélium.

Comment expliquer cette transformation mucoïde de l'épithélium vésiculaire?

Il semble que la présence de la bile soit nécessaire pour que l'épithélium vésiculaire conserve ses caractères habituels. Soustraites à cette influence, ses cellules se différencient dans le sens de cellules sécrétrices à mucus. Mais il est indispensable que la bile conserve ses propriétés normales. Lorsque la stagnation a modifié sa composition quantitati-

ve et peut-être qualitative, il se produit une dégénérescence massive de l'épithélium vésiculaire.

Cette transformation mucoïde est-elle due à l'absence de la bile? N'est-elle pas déterminée plutôt par la suppression de la fonction absorbante de la vésicule? Il nous est impossible de le préciser.

INFLUENCE D'UN CORPS ETRANGER ASEPTIQUE SUR LA SECRETION DU MUCUS VESICULAIRE.

Nous avons, à trois reprises, introduit un calcul biliaire humain stérile dans une vésicule biliaire dont nous avons lié le cystique et évacué la bile.

Nous avons prélevé et examiné la vésicule 41 jours, 91 jours et 99 jours après l'exclusion.

Dans aucun de ces trois cas, nous n'avons obtenu de distension vésiculaire.

Les résultats ont été, dans l'ensemble, peu différents de ceux que nous avions obtenus par la simple ligature du cystique. Cependant, les vésicules des expériences VIII et IX renfermaient du mucus épais, *mais liquide*. Dans un cas (exp. IX), ce mucus était en outre sous une très forte tension. Or, dans les mêmes conditions, nous n'avons jamais trouvé de mucus liquide dans les vésicules n'ayant subi qu'une ligature du cystique.

Dans l'expérience X la vésicule renfermait du mucus très dense, mais il était particulièrement abondant et formait un véritable moule de la cavité vésiculaire.

Nous avons donc eu l'impression que la sécrétion du mucus était augmentée par l'introduction d'un calcul humain stérile dans la vésicule. Les

examens histologiques viennent d'ailleurs le confirmer. La transformation mucoïde de l'épithélium est nettement plus marquée qu'à la suite d'une simple ligature du cystique.

Cette transformation est intense dans la vésicule de notre expérience IX; tout le corps de la cellule est bourré de mucine. La pénétration de mucus dans le tissu cellulaire y est très marquée. Tout le chorion est infiltré de mucine qui vient se condenser dans les fentes lymphatiques et autour des vaisseaux.

Conclusion.

L'introduction d'un calcul biliaire stérile dans une vésicule exlue augmente l'intensité de la transformation mucoïde de l'épithélium, mais ne détermine pas de distension vésiculaire.

INFLUENCE D'UNE INFECTION ATTENUEE SUR LA SECRETION DU MUCUS VESICULAIRE.

Toïda, opérant sur le chien, le chat et le lapin, introduit des germes microbiens à virulence atténuée dans une vésicule dont il a lié le cystique. Il obtient ainsi une réaction catarrhale avec distension de la vésicule.

Nous avons repris ces expériences en évacuant au préalable la bile vésiculaire.

Dans un premier cas (exp. XI) nous avons dû lier l'artère cystique. Après section du cystique et évacuation de la bile, nous avons inoculé la vésicule avec des coli-bacilles en cultures depuis six mois. Ces coli-bacilles ont été prélevés au moment de l'intervention sur une culture en gélose et mis en suspension dans du sérum physiologique. Nous avons injecté 1 cc. de cette suspension microbienne dans la vésicule.

Les suites opératoires ont été très simples et nous sommes réintervenus trente-deux jours plus tard.

La vésicule était réduite à un petit cordon fibreux.

L'examen histologique montre que la vésicule est transformée en un bloc de sclérose présen-

tant en son centre quelques petits débris épithéliaux. En un mot, il s'agit d'une *image typique de vésicule scléro-atrophique.*

Ces résultats viennent confirmer les constatations de Toïda qui avait observé qu'après la ligature du cystique et de l'*artère,* l'inoculation de la vésicule par des germes atténués provoquait une atrophie et une nécrose de cet organe.

Or, nous avons vu que, *dans les opérations aseptiques,* la ligature de l'artère n'était jamais suivie de nécrose vésiculaire. Il faut donc admettre que la circulation collatérale peut assurer la vascularisation de la vésicule dans les conditions physiologiques, mais qu'elle est insuffisante dans les cas d'infection, même atténuée.

Dans un autre cas (exp. XII), nous avons lié le cystique en ménageant l'artère et en évacuant le contenu de la vésicule. Dix jours plus tard, nous sommes réintervenus; nous avons constaté que la vésicule ne renfermait qu'une toute petite quantité de mucus et nous avons injecté 1 cc. d'une suspension coli-bacilles en culture depuis six ans et ayant été repiqués régulièrement tous les mois.

Lorsque nous avons enlevé la vésicule, quinze jours après l'introduction des germes microbiens, nous l'avons trouvée *nettement dilatée et sous tension.*Elle renfermait *16 centimètres cubes de mucus clair,* à peine teinté en jaune. Or, lors de la première intervention, elle ne contenait que *12 centimè-*

tres cubes de bile. Elle avait donc subi une distension manifeste.

Le liquide vésiculaire renfermait une forte quantité de mucine, des traces de sels biliaires, de pigments et d'albumine.

Les milieux ensemencés avec ce liquide donnèrent des cultures pures de coli-bacilles.

L'examen histologique montre une transformation mucoïde manifeste; mais celle-ci n'est pas plus marquée que dans une vésicule en exclusion aseptique depuis trois semaines. La paroi vésiculaire présente des lésions typiques d'inflammation chronique.

Nous avons refait la même expérience en effectuant la ligature du cystique et l'inoculation de la vésicule dans un seul temps opératoire (exp. XIII).

Nous avons obtenu des résultats identiques. Quinze jours après l'intervention, la vésicule était distendue par un liquide muqueux clair. Nous nous proposons dans ce cas de laisser la vésicule en place pendant trois mois afin d'étudier quelles peuvent être les modifications tardives de l'épithélium. Cette observation prolongée nous permettra en outre de voir ce que deviennent les germes microbiens introduits dans la vésicule. Pour Toïda, ils mourraient rapidement après la distension vésiculaire et le liquide deviendrait aseptique.

En réalité, l'infection atténuée agit en déterminant une exsudation intense qui aboutit à la dis-

tension vésiculaire; *mais elle est sans effet appréciable sur la sécrétion du mucus.*

Conclusion.

L'introduction de coli-bacilles à virulence atténuée dans une vésicule dont le cystique est lié et l'artère intacte détermine une distension rapide de cet organe.

Si l'inoculation a été faite dans une vésicule vidée par ponction de son contenu biliaire, on obtient un liquide muqueux clair, riche en mucine et tout à fait semblable à celui que l'on observe habituellement chez l'homme dans les mucocèles vésiculaires.

PATHOGENIE DES MUCOCELES VESICULAIRES.

L'ensemble de nos expériences montre qu'il est impossible de reproduire les mucocèles vésiculaires par occlusion aseptique du canal cystique, même en y adjoignant l'action irritative d'un calcul biliaire stérile.

Si on lie le cystique en laissant la bile contenue dans la vésicule, celle-ci se concentre progressivement, s'enrichit en mucine et la vésicule se rétracte lentement.

Si l'on associe l'évacuation de la bile à la ligature du cystique, la vésicule se remplit d'une masse de mucus extrêmement dense, très différente du liquide contenu dans les mucocèles vésiculaires.

Par contre, *une infection très atténuée détermine rapidement la transformation d'une vésicule exclue en mucocèle.*

Ces mucocèles sont d'ailleurs en tous points comparables aux mucocèles humaines que nous avons pu examiner. Les caractères chimiques du liquide sont les mêmes: fortes quantités de mucine et d'albumine. Les lésions histologiques sont parfaitement superposables: transformation mucoïde de l'épithélium, inflammation chronique de la paroi vésiculaire.

Nous pensons donc, comme Toïda, Daniel et Babès, que les mucocèles vésiculaires observées

chez l'homme sont déterminées par une infection de très faible virulence.

Quant aux formes décrites par Gosset, Loewy et Mestrezat, elles nous paraissent représenter le stade terminal de l'affection. A la suite de la distension vésiculaire, l'épithélium dégénérerait et serait remplacé par une membrane fibreuse. Dans ces conditions, l'absence de mucine dans le liquide vésiculaire ne doit pas surprendre. Nous avons vu en effet que, dans certains cas, le mucus semble pouvoir être résorbé par la paroi vésiculaire, vraisemblablement à la faveur d'une dégénérescence de l'épithélium.

Comment peut-on se représenter le mécanisme de la production des mucocèles vésiculaires?

A la suite de l'occlusion du canal cystique par un calcul, la bile se concentre progressivement et détermine des lésions de dégénérescence de l'épithélium vésiculaire. Les éléments constitutifs de la bile sont résorbés très lentement par la paroi de la vésicule, sans doute à la faveur de la dégénérescence de l'épithélium. Ce dernier doit ultérieurement pouvoir se régénérer, en partie tout au moins, grâce aux culs-de-sac glandulaires et subir la transformation mucoïde.

Si la vésicule biliaire est alors le siège d'une infection virulente, il se produira une cholécystite aiguë .Si, par contre, il s'agit de microbes à très faible virulence, l'infection aboutira à la formation d'une mucocèle vésiculaire.

CONCLUSIONS.

1°) L'exclusion aseptique de la vésicule biliaire par ligature du canal cystique aboutit à la concentration de la bile et à la dégénérescence de l'épithélium; elle n'est jamais suivie de distension vésiculaire.
La dégénérescence de l'épithélium semble due à une action toxique de la bile en stagnation.

2°) La ligature du canal cystique, suivie d'évacuation par ponction de la bile vésiculaire, entraîne une transformation mucoïde massive de l'épithélium de la vésicule.
Le mucus sécrété remplit progressivement la vésicule, se concentre et forme, après quelques semaines, un enduit très dense adhérent à la muqueuse vésiculaire. La sécrétion s'arrête lorsque la tension du mucus devient trop élevée.

3°) L'introduction d'un calcul biliaire aseptique dans une vésicule exclue augmente nettement la sécrétion du mucus vésiculaire, mais ne détermine pas de distension.

4°) L'introduction de coli-bacilles à virulence atténuée dans une vésicule exclue aboutit à une dilatation rapide de cet organe.
Si l'on a pris soin d'évacuer la bile vésiculaire, on obtient un liquide muqueux incolore, en

tous points comparable à celui que l'on observe habituellement chez l'homme dans les mucocèles vésiculaires.

5°) La production des mucocèles vésiculaires est donc conditionnée par trois facteurs:

a) l'occlusion du cystique;

b) la résorption de la bile vésiculaire, peut-être à la faveur d'une dégénérescence de l'épithélium;

c) l'infection de la vésicule par des germes microbiens à virulence très atténuée.

VU:
Le Doyen:
MERKLEN

VU:
Le Président de la Thèse:
LERICHE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:
Le Recteur de l'Académie de Strasbourg:
Strasbourg, le 17 juin 1931.
Chr. PFISTER.

BIBLIOGRAPHIE

ABUREL ET FRANKE. — Contribution à l'étude de l'hydropisie vésiculaire.
Revue Médico-chirurgicale de Jassy, n° 4, 1925.
(Analysé dans les Archives des Maladies de l'Appareil Digestif 1926, p. 1081).

ASCHOFF et BACMEISTER. — Die Cholelithiasis, 1908.

BÉRARD. — Cholécystectomie pour calcul du cystique.
Lyon Chirurgical, 1910, p. 292.

BERNHARD. — Die praktische Bedeutung der weissen Galle bei chirurgischen Eingriffen.
Zentralblatt für Chirurgie 1930, n° 4, p. 194.

CHIRAY et PAVEL. — La vésicule biliaire. Paris 1927.

COURVOISIER. — Beiträge zur Pathologie und Chirurgie der Gallenwege. Leipzig 1890.

DANIEL et BABÈS. — Étude du type muqueux de l'hydropisie de la vésicule biliaire par obstruction du canal cystique.
Presse Médicale 1922, p. 377.

DOYON et DUFOURT. — Archives de Physiologie 1897.

GOSSET, LOEWY et MESTREZAT. — Sur la nature de la bile blanche dans les cas d'hydropisie de la vésicule par oblitération du canal cystique.
Presse Médicale, 1921, p. 453.

KEHR. — Chirurgie der Gallenwege. Stuttgart 1913.

MANN. — A physiological consideration on the gall-bladder.
Journ. Amer. Med. Assoc., T. LXXXIII, n° 11, 1924, p. 829.

— The function of the gall-bladder. Ann. of Surg., T. LXXIII, 1921, p. 54.

MOCQUOT. — L'état de la vésicule biliaire dans les obstruction des voies biliaires. Thèse de Paris 1909.

MORIN. — Hydropisie de la vésicule biliaire. Thèse de Paris 1894.

PETRESCU. — Contribution à l'étude de l'hydropisie de la vésicule biliaire.
Presse médicale 1924, n° 50, p. 539.

PRENANT, BOUIN et MAILLARD. — Traité d'Histologie.
Paris 1911.

POLICARD. — Quelques faits histophysiologiques concernant l'épithélium de la vésicule biliaire.
Lyon Médical, 12 avril 1914.

— Recherches histochimiques sur les substances grasses absorbées au niveau de la vésicule biliaire.
C. R. Société de Biologie, 28 mars 1914. T. LXXVI, p. 518.

— Sur quelques données histophysiologiques concernant les mécanismes fonctionnels et pathologiques de la vésicule et des voies biliaires.
Lyon Chirurgical 1922, p. 799.

— Sur les phénomènes d'absorption au niveau de l'épithélium de la vésicule biliaire.
C. R. Société de Biologie 1914, T. LXXVI, p. 338.

POLICARD et SANTY. — L'épithélium de la vésicule biliaire de l'homme.
C. R. Société de Biologie 1914, T. LXXVI, p. 635.

ROUS et MACMASTER. — The concentrating activity of the gallbladder.
Journ. Exp. Med. 1921, n° 34, p. 47.

— Physiological causes for the varied character of stasis bile.
Journ. Exp. Med. 1921, n° 34, p. 75.

TOIDA. — Zur experimentellen Erzeugung des Gallenblasenhydrops.
Mitteilungen a. d. Med. Fakultät der Kais. Universität Kyushu. Fukuoka, Japon, T. V, n° 2, p. 131, 1920.

VIRCHOW. — Ueber das Epithel. der Gallenblase und über einen intermediären Stoffwechsel des Fettes.
Virchow's Arch., T. II, 1857, p. 574.

WOLFER. — Bile leakage from the cystic duct following cholecystectomy (an experimental study of the obliteration of the cystic duct stump.).
Surg. Gyn. and Obst. 1929, T. II, p. 462.

Imprimerie
de la
Librairie Universitaire d'Alsace
Strasbourg 1931